

## 9. 生物活性物質部

### 部長 上原至雅

#### 概要

生物活性物質部は、感染症の制圧をめざし安全かつ有効な予防・治療薬と診断法の開発に関する基礎研究を行うことを目的としている。当部が取り扱う主な生物活性物質は、真菌制御物質（第1室）、情報伝達制御物質（第2室）、生体防御調節物質（第3室）および抗生物質耐性菌制御物質（第4室）等であり、これらの物質に関連して、生化学的、遺伝学的、分子生物学的手法を用いた新しい活性評価系の開発、新規生物活性物質の探索、作用機序等の研究、ならびに病原真菌の病因の検索、診断・治療法の研究、細胞内情報伝達の制御、生体防御の制御機構、および薬剤耐性菌の機構・迅速検出・制御等の研究を行っている。平成17年度は以下の項目について研究が行われた。

- I. 新しい活性評価系とスクリーニング及び生物活性物質の研究
- II. 真菌の薬剤耐性機構と病原性因子及び感染防御に関する研究
- III. 好中球機能解析及びその機能不全の解析
- IV. バイオイメージング解析
- V. サイトカイン LECT2 の解析
- VI. ゲノム情報に基づく創薬と薬剤耐性に関する研究
- VII. 新興・再興感染症拠点形成プログラム
- VIII. 我が国における輸入真菌症のサーベイランス

研究費としては、基盤的研究費、真菌感染症対策事業費のほかに厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業、医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業、難治性疾患克服研究事業）、創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業、文部科学省科学研究費補助金及び（独）科学技術振興機構・振興調整費（新興・再興感染症制圧のための共同戦略）および（独）科学技術振興機構・府省連携施策群（超臨界ハイブリ QD イメージングと治療法）の支援を受けた。さらに、文部科学省（新興・再興感染症拠点形成プログラム）および（たんぱく3000事業）の支援を受けた。新興・再興感染症研究事業では、「輸入真菌症等真菌症の診断と治療法の開発と発生動向

調査に関する研究」（上原ら）を行い、医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業では鈴木室長が主任者となり、感染症誘発の慢性疾患への対策研究を推進した。また、その治療方法の開発として、（独）科学技術振興機構・府省連携施策群（超臨界ハイブリ QD イメージングと治療法）の主任者として、新たな創薬をめざした。振興調整費（新興・再興感染症制圧のための共同戦略）では、鈴木室長がサブリーダーとして「感染症リスクアセスメント」に関する研究を推進した。文部科学省（新興・再興感染症拠点形成プログラム）では、本年度4回にわたり、ベトナムを訪問し、拠点形成プログラム実施に向けて、国立バクマイ病院、熱帯病医学研究所、国立小児病院の医師・研究者との情報交換を行い、ベトナム保健省にプロトコルの提出を行った。

上原は、厚生労働省の薬事・食品衛生審議会臨時委員として医薬品第二部会員及び日本薬局方調査会調査員、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の専門委員などの任をつとめた。

国際交流の一環として、鈴木室長は、上記、文部科学省（新興・再興感染症拠点形成プログラム）に加え、（独）日本学術振興会、ヒューマンサイエンス振興財団、（財）公定書協会、（独）科学技術振興機構、振興調整費、文部科学省の支援事業により、Thomas L. Leto 部門長（米国・国立健康衛生研究所）、Karl-Heinz Krause 教授（スイス・ジュネーブ大学病院）、David Jayne 顧問教授（英国・ケンブリッジ大学アッデンブルック病院）、David Scott 教授（英国・ケンブリッジ大学アッデンブルック病院）、Richard Watts 教授（ケンブリッジ大学アッデンブルック病院）、Seema Ahuja 教授（米国・テキサス大学健康科学センター）、Jim Koopman 教授（米国・ミシガン大学）、Martin Eichner 教授（独・Tubercular 大学）、Niels Becker 教授（濠・オーストラリア国立大学）、Tatyana Novikova 教授（露・Penza Regional Tubercular Prophylactic Center）、V.D.Krevchik 教授（露・Penza Regional Tubercular Prophylactic Center）、M.B.Semenov（露・Penza Regional Tubercular Prophylactic Center）、Rowland Kao（英国・ケンブリッジ大学）、Vu Tuong Van 医師（ハノイ・バクマイ病院）、Van Dink Trang 医師（ハ

ノイ・熱帯医学研究所) Phung Thi Bich Thuy 研究員(ハノイ・国立小児病院)を招へいし、国際研究交流を推進した。

また、鈴木室長と大川原主任研究官は、文部科学省(新興・再興感染症拠点形成プログラム)の一環としてハノイの国立三病院から1名ずつ合計3研修生の指導にあたり、工藤宏一郎主任研究者(国立国際医療センター国際病センター長)から感謝状を授与された。

以下に本年度の主な調査・研究の業績を記す。

## 業績

### 調査・研究

#### I. 新しい活性評価系とスクリーニング及び生物活性物質の研究

##### 1. 酵母の薬剤排出ポンプ阻害剤の探索

真菌のABCタンパク質が新規薬剤ポリコナゾールなどを含むアゾール系抗真菌薬を基質として認識し細胞外に汲み出すため菌は耐性化する。このような耐性株の感受性を指標とし、主要なABCタンパク質を破壊したアゾール感受性*S. cerevisiae*株に病原真菌のABCタンパク質遺伝子を導入しアゾール剤に高度耐性化した株を用いた評価系により排出ポンプ阻害剤の探索を行った。その結果、微生物培養液抽出物の中から cyclodepsipeptides 骨格を有するビューベリシンを見い出した。この物質はFK506やエニアチンとは異なり*C. albicans*のABCタンパク質であるCaCdr1pおよびCaCdr2pの両者を阻害することが分かった。

[高野幸枝、田辺公一、新見昌一、上原至雅; 奥田 徹、星野達雄、田副正明(玉川大学)]

##### 1. 癌細胞のシグナル伝達の解析と制御物質の探索

###### (1) シグナル伝達阻害物質の探索

A431細胞に検定物質を加え、EGF刺激して、SDS-PAGE用のサンプルを調製した。リン酸化されたERK、p90RSK、Akt、S6Rに対する抗体の混合溶液を用いたウエスタンブロットを行い、細胞内シグナル伝達に対する影響を解析し、ある種のセスキテルペンがラパマイシンとは異なる機序でmTOR経路を遮断することを発見した。mTORの標的であるp70S6Kは複数の酵素により複数の残基がリン酸化される。ラパマイシンは調べたすべての部位のリン酸化を抑制したのに対し、セスキテルペンはmTORの直接のリン酸化部位であるとされるT389を選択的に抑制し、mTORに直接作用している可能性が考えられた。

[深澤秀輔、小沢友希(東京理科大学)、上原至雅]

###### (2) polyHEMA細胞培養法による癌化シグナル抑制物質の

### 探索

新規抗癌剤リードの発見をめざし、足場非依存性増殖阻害を指標に天然物の中に探索を行っている。一方、真菌由来のテルペノイドであるアニセコールの作用を解析し、大腸がん細胞DLD-1等にanoikisを誘導する活性を見出したので、アニセコールの標的分子の検索を目的に処理細胞で変化が起きる細胞内蛋白の網羅的解析を行った。その中で、caspase3の増加とともに、シグナル伝達に關与するいくつかの蛋白に著明な増加や減少が見られたので、それらの蛋白の変動とanoikisの誘導との関連を調べている。

[上原至雅、福田恵子、深澤秀輔; 五十嵐康宏、古米 保(富山県立大)]

#### (3) プロテインキナーゼ阻害物質の探索

文科省総合がん「化学療法基盤情報支援班」においてプロテインキナーゼ阻害剤の評価を担当しており、今年度は138検体の評価を行った。その結果、有効と判定されたのは10検体であった。このうち、ホウ酸基含有の化合物に強いVEGFR1(Flt-1)のプロテインキナーゼ阻害活性が認められたので、阻害剤の選択性をより明らかにする目的で、新たにVEGFR2(KDR)の活性評価系を作成した。関連構造の化合物についても活性評価を行い、構造活性相関を考察した。

[上原至雅、福山まり、深澤秀輔; 中村浩之(学習院大); 矢守隆夫(癌研)]

#### 2. 持続性感染に関わるウイルスに対する抗ウイルス薬を目指した研究

(1) EBウイルスEBNA-1と相互作用をするTAF-I $\alpha$ 、 $\beta$ の解析  
これまでの研究で、宿主蛋白質TAF-I $\alpha$ 、 $\beta$ がEBNA-1と結合し、EBNA-1の機能を抑えることが分かったが、今年度は、それぞれの蛋白質の結合ドメインを決定した。大腸菌で作製した各種欠損変異EBNA-1組換え体と全長TAF-I組換え体をin vitroで混合しTAF-Iを免疫沈降し、結合部位の解析をしたところ、EBNA-1の核移行シグナルの前にあるGly-Arg repeat領域が結合に関わることが判明し、293T細胞を使ったin vivoの系でも確認された。一方、EBNA-1が結合するTAF-I $\alpha$ 、 $\beta$ の結合領域を293T細胞を使ったin vivoの系で調べたところ、C末端のAcidic regionが結合に関わることが分かった。

[山越 智、村上裕子、上原至雅、深澤秀輔; 白形正樹(東京医科歯科大)]

#### (2) C型肝炎ウイルスコア蛋白質、NS5A蛋白質に結合する宿主蛋白質の解析

HCVのコアあるいはNS5A蛋白質に3xFLAGタグをつけHeLa細胞内で発現させアフィニティ精製後、相互作用をする宿主蛋白質の同定を試みた。細胞質画分、核画分、膜画分に分け精製し、コントロールであるHeLa細胞とSDS-PAGEで比較することでいくつかのタンパク質を見出した。

[山越 智、村上裕子、上原至雅、深澤秀輔；鈴木哲郎(ウイルス2部)]

### (3)カポジ肉腫ウイルスの遺伝子LANAの機能解析

前報でLANAはヒト内皮細胞においてEts-1依存のVEGFレセプター1の発現を上昇させたことを報告したが、real-time PCRで調べたところ、VEGFレセプター2の発現も上昇させた。このメカニズムを知るため、LANA、DaxxおよびEts-1をヒト293T細胞に同時に発現させたところ、LANAとDaxx、DaxxとEts-1の結合が見られ、DaxxとEts-1の発現量が同じ時はLANAの発現量が増えるほど、DaxxとEts-1の結合が減少することがわかった。DaxxにLANAが競合的に結合するためにEts-1依存の遺伝子発現抑制が減少することが示唆される。またクロマチン免疫沈降法でもこれを支持する結果を得た。LANAはDaxxを通してカポジ肉腫の癌化に寄与していることが示された。

[村上裕子、山越 智、上原至雅、深澤秀輔]

### (4)HHV8 LANAと宿主蛋白質Brd4の結合についての解析

昨年までの解析で、BETファミリーに属するBrd4がLANAと結合すること及びその結合に必要な領域を明らかにした。そこでさらにアミノ酸残基を欠損した変異型蛋白質を作成して詳細に検討した結果、LANAの1140番目から1162番目までのアミノ酸残基と、Brd4の495番目から720番目までのアミノ酸残基が互いの結合に重要であることがわかった。Brd4は、PTEFb(Cdk9/CyclinT1)と結合し、RNA polIIIによる転写を安定化していることが報告されている。そこで、HEK293T細胞にFlagタグを付けたLANA及びHAタグを付けたBrd4を発現させ、LANA、Brd4、及びPTEFbが複合体を形成しているか否かを免疫沈降法により調べたところ、LANA、Brd4、PTEFbは複合体を形成することがわかった。

LANAとBrd4との結合が細胞内の転写に及ぼす影響について検討している。

[高橋直子、村上裕子、山越 智、野口耕司、上原至雅、深澤秀輔]

## II. 真菌の薬剤耐性機構と病原性因子及び感染防御に関する研究

### 1. 真菌の薬剤耐性機構と病原性因子の解析

#### (1) 分泌小胞を蓄積する出芽酵母の特性

制限温度において分泌小胞を蓄積するような株(AD1-8u-sec6-4)を構築し、小胞蓄積の状態をGFP融合Sec6pの局在によって観察した。野生型Sec6pは主に出芽根部分に局在し、37℃の制限温度においてもその局在は変化しなかったが、sec6-4pは37℃においては細胞内に蓄積するような局在を示した。さらにsec6-4株において、C末端にRFPを融合させた*Candida albicans* ABCタンパク質CaCdr1pは23℃においては主に細胞質膜に局在し、37℃においては一部が細胞質に局在するようになった。

[田辺公一、新見昌一、上原至雅；Erwin Lamping, Brian C. Monk, Richard D. Cannon(オタゴ大学)]

#### (2) 病原真菌ABCタンパク質と機能阻害物質との相互作用部位の検討

病原真菌*C. albicans*のABCタンパク質CaCdr1pと、その阻害剤との相互作用を調べ、基質輸送活性との相関を明らかにすることを目的とした。CaCdr1pを高発現したアゾール剤耐性出芽酵母株をポンプ阻害剤であるFK506と基質であるフルコナゾールを含む培地で培養し、FK506に非感受性の変異株を選別した。FK506に非感受性化した全ての株の*CaCDRI*遺伝子のORF上にアミノ酸置換を引き起こす点変異が認められた。これらの変異はFK506非感受性の性質を付与したが、その他の調べた薬剤については、親株との間に感受性の相違は認められなかった。以上の結果より、本実験手法により同定されたアミノ酸置換部位はCaCdr1pとFK506との特異的相互作用もしくは薬剤感受性化効果において重要な部分であることが推測された。

[田辺公一、高野幸枝、上原至雅、新見昌一]

#### (3) *Candida albicans*におけるミカファンギン低感受性機構

新規抗真菌薬β-グルカン合成酵素阻害剤ミカファンギンに対する耐性カンジダ株が臨床分離されている。β-グルカン合成酵素(Gsc1p)のアミノ酸変異が耐性化に関与することが知られているため、*C. albicans* ミカファンギン感受性親株から低感受性株を分離し、*GSC1*変異とミカファンギン耐性との関連性をしらべた。この低感受性株は*GSC1*相同遺伝子の片方にS645Fのアミノ酸変異を有するheterozygous株であった。S/R株からS/Δ、R/Δ、S/SおよびR/R株を作製して各株のミカファンギン感受性を検討し、S645Fアミノ酸変異の有無とミカファンギン感受性の関連性を確認した。また低感受性化の程度は変異を有する遺伝子のコピー数に依存することも明らかになった。

[平井明香、高野幸枝、梅山 隆、田邊公一、上原至雅、新見昌一]

(4) *Candida albicans* におけるプロテインキナーゼの網羅的遺伝子破壊

公開されている *C. albicans* のゲノム情報より 93 種類のプロテインキナーゼを見出した。そのうち、既に論文等で報告されていた 19 種類を除いた 74 種類のプロテインキナーゼについて遺伝子破壊を試み、53 種類についての破壊に成功した。取得できた破壊株について、寒天培地上の形態、および、抗真菌剤フルコナゾールに対する感受性について網羅的な解析を行った結果、いくつかの欠失株に特徴的な表現型が認められた。これら破壊株の表現型をより詳細に解析することによって、形態変換・病原性に関するシグナル伝達経路の解明につながる事が期待できる。

[梅山 隆、臺 由紀、上原至雅、新見昌一]

(5) *Candida albicans* における CaYvh1p プロテインフォスファターゼの解析

二重特異性蛋白脱リン酸化酵素をコードしている *CaYVHI* 遺伝子の破壊株は親株と比較して顕著な成育の遅延が観察された。また、血清を用いた菌糸誘導では、発芽管誘導には影響を与えないが菌糸伸長に差のあることを見いだした。マウスに対する感染実験では *CaYVHI* 遺伝子欠失株は野生株に比べて病原性が低下した。また、*ACT1* プロモーター制御下で *CaYvh1p* を過剰発現させると生育・菌糸伸長の速度が速くなり、病原性が強くなった。以上のことから細胞の増殖や菌糸伸長、病原性に関わることを明らかにした。

[花岡 希、梅山 隆、上野 圭吾、上原至雅、新見昌一；上田賢志、別府輝彦（日大・生物資源）；普後 晋（東京農工大院・連合農学・生物生産）]

(6) カイコガ幼虫を用いた *Candida albicans* プロテインフォスファターゼの病原性解析

プロテインフォスファターゼは、環境に対する応答や細胞周期、細胞増殖等のシグナル伝達系に重要な役割を有している。*C. albicans* には 29 種類のプロテインフォスファターゼが存在すると推測されている。既報の遺伝子および生育に必須であると推定される遺伝子を除く 20 種の遺伝子を破壊し、増殖や形態変換に関わるプロテインフォスファターゼを見出した。各遺伝子破壊株のカイコガ幼虫に対する感染能を解析した。既知の病原性低下株である *CaSIT4* 破壊株および *CaYVHI* 破壊株は、カイコガ幼虫を用いた場合でも有意に病原性が低下することを確認し、その他のプロテインフォスファターゼ破壊株の中にも有意に病原性の低下を示すものがあった。

[花岡 希、新見昌一；普後 晋（東京農工大院・連合農学・生物生産）]

(7) *Candida albicans* の脂肪酸不飽和化酵素の解析

酵母においては脂肪酸不飽和化酵素による脂肪酸組成変化は、環境への応答に重要な役割を担っている。*C. albicans* の脂肪酸不飽和化酵素をコードする遺伝子 (*CaFAD2* および *CaFAD3*) を導入した *S. cerevisiae* 株の脂肪酸組成の GC 分析により *CaFad2p* はオレイン酸不飽和化酵素、*CaFad3p* はリノール酸不飽和化酵素であることが判明した。それぞれの遺伝子破壊株において形態変換能には顕著な差が観察されなかったが、脂肪酸組成に変化を生じ、*CaFAD2* および *CaFAD3* が *C. albicans* においても機能していることが示された。また、遺伝子破壊株についてマイクロアレイ解析により遺伝子発現を網羅的に解析した。[梅山 隆、金子亜希、新見昌一；根岸由美子、梶原 将（東工大院・生命理工）；村山琮明、生方公子（北里大・北里生命科学研究所）]

2. 真菌感染防御に関する研究

(1) *Cryptococcus neoformans* 感染に対する生体防御におけるミエロペルオキシダーゼの役割

昨年にひきつづき、我々が作製した MPO ノックアウト (MPO-KO) マウスを用い、クリプトコッカス感染に対する生体防御における MPO の役割を解析した。

[鈴木和男、高野幸枝；倉 文明、渡辺治雄（細菌部）、荒谷康昭、小山秀機（横浜市大・木原研）；Nobuyo Maeda（米国・ノースキャロライナ大）]

(2) 真菌 *C. albicans* 由来物質誘導の動脈炎発症マウスモデルにおける好中球の役割

マンノースを主要成分とするマンノプロテイン・ $\alpha$ -グルカン複合体 (CAWS) を *C. albicans* 培養外液より精製した。マウスに連続投与することによって動脈炎を発症するモデル系を確立し、単回投与後短時間で好中球が活性化されることを報告してきた。今年度、異なる培養条件下で培養した CAWS 投与直後の生体変化を解析し、CAWS 主要構成成分である糖タンパクのマンナンの構造の違いが宿主の免疫反応に与える効果について検討した。pH 2 で培養した CAWS を投与したマウスでは投与後 1 時間で末梢好血球の増加、活性化共に顕著であったが、pH 7 ではそうした効果を認めなかった。血漿中の補体の活性化、IL-6、KC、RANTES 産生についても同様の傾向を認めた。心大動脈局所では内皮組織傷害・活性化のマーカーである ICAM-1、KC の発現が CAWS によって増加し、pH 2 で顕著であった。NMR の解析から、*C. albicans* の細胞壁はマンノプロテイン、 $\alpha$ -グルカンで構成され、マンナンの構造は温度、pH などの培養条件、さまざまなストレスによって修飾を受け生物活性が変化することが報告されてい

る。培養条件を変えることによって、CAWS を構成するマンナンが変化することで、生体による CAWS 認識、応答が変ることが示唆された。

[大川原明子、鈴木和男;大原関利章、高橋啓、山田仁美、直江史郎(東邦大・医・大橋);三浦典子、大野尚仁(東薬大・免疫);岡田秀親(名古屋市立大・医・分子医学研究所生体高分子部門);Peter Ward(ミシガン大・医・病理)]

### III. 好中球機能解析及びその機能不全の解析

#### (1) MPO-ANCA 関連糸球体腎炎モデルマウスにおける脾臓腫大は血管炎進行に関わる

昨年にひきつづき、ANCA 関連糸球体腎炎を自然発症するモデルマウス (SCG/Kj) の加齢に伴う経時的变化の指標として、脾臓細胞のポピュレーション、サイトカイン産生、脾臓内に局在する好中球について解析を行った。腎炎発症における Th1/Th2 バランスをはじめ、免疫学的背景を明らかにした。

[大川原明子、鈴木和男;太刀川仁、相澤義房(新潟大・院医);徳中一寛(日本化薬)]

#### (2) MPO-ANCA 関連半月体形成性腎炎自然発症モデル SCG/Kj マウスの遺伝的解析

SCG/Kj マウスは、MPO-ANCA の上昇と pauci-immune 型半月体形成性腎炎を自然発症する興味深いモデルである。SCG/Kj の腎炎発症機構と免疫学的形質の支配遺伝子のマップを行った。その染色体マップが特定され、その領域を Man-1 と命名した。

[鈴木和男、大川原明子;濱野慶朋(順天堂大・医);徳中一寛(日本化薬)]

#### (3) ANCA 関連腎炎・血管炎に対するヒト免疫グロブリン (IVIg) 治療効果の検討

昨年にひきつづき、ANCA 関連腎炎・血管炎に対するヒト免疫グロブリン (IVIg) 治療効果を検討した。ANCA 関連急速進行性糸球体腎炎・血管炎症候群 13 例にヒト免疫グロブリンで初期治療を行った。我が国における治療参加各施設での本療法の実施状況を集計し、単独効果の判定可能例と全体例に分け、予後を検討したが、いずれも優位な予後改善効果を得た。今後さらなる症例の追加による我が国での実態が明らかに成りつつある。

[鈴木和男;猪原登志子、小野孝彦(京都大・院医);武曾恵理(北野病院);今井圓裕(大阪大・院医);山縣邦彦(筑波大・院医);有村義宏(杏林大学・医)]

#### (4) 川崎病類似マウス系統的動脈炎モデルにおけるヒト

#### 免疫グロブリンの治療効果の組織学的検討

川崎病類似マウス系統的動脈炎モデルマウスにより免疫グロブリン製剤を用いて血管炎の治療効果を検討した。その結果、末梢好中球数が減少し、動脈炎発生率が低下した。

[大川原 明子、鈴木 和男、小林美登里、松村実美子、野津朋子;大原関利章、高橋 啓、山田仁美、直江史郎;三浦典子、大野尚仁(東京薬大・薬);山下潤二、土田和徳、金城義明、金子健二(日本製薬)]

#### (5) 活性化好中球増多によって MPO-ANCA 関連糸球体腎炎を発症する新たなモデル

昨年にひきつづき、BSA の連続投与によって MPO-ANCA 関連糸球体腎炎を発症するモデルマウス系を確立し、その発症に活性化好中球が関わっていることを明らかにした。このマウスは半月体形成性腎炎の治療法開発のためのモデルとして有用と考えられる。

[大川原 明子、鈴木 和男;板橋美津世、湯村和子(東京女子医大・医);山下潤二、金城義明(日本製薬・大阪研)]

#### (6) 血管炎発症機構の解析: MPO-ANCA の血管内皮細胞への作用

MPO-ANCA 投与により、血流速度の低下、血流の逆流、白血球の接着が見られ、通常血管外には漏れでない血漿成分が、MPO-ANCA 投与により血管外に漏出し、MPO-ANCA 濃度依存的に ICAM-1 の発現上昇が認められた。この上昇は、Fab 抗体でも同様の反応が見られ、MPO 欠損マウスの血清および糸球体内皮細胞すべて MPO フリーの系でも同様の結果を得た。この結果から、MPO 抗体が直接血管内皮細胞に作用していることが示された。

[鈴木 和男、大川原 明子、長尾 朋和;松村実美子、南谷晴之(慶応大・理工);荒谷康昭(横浜市大・木原生物研);中山俊憲(千葉大・院医)]

#### (7) 活性化好中球における CD69 分子の表面局在

血管炎の発症の要因の一つとして、活性化した好中球の影響が考えられている。活性化した好中球の細胞膜表面に局在してくる分子の一つに CD69 分子があり、好中球活性化による本分子の局在変化を解析し、炎症性サイトカイン、走化性因子に反応した局在変化を示すことから、好中球の炎症反応の過程に関与している可能性が示唆された。そこで、CD69 欠損マウスの CAWS 誘導による血管炎の発症について検討し、欠損マウスでは、その発症が抑制された。このことは、活性化好中球に発現する CD69 が血管炎発症に関わっていることが示された。

[鈴木和男、長尾朋和、野津朋子;新井孝夫(東京理科大・

理工); 長谷川明洋、中山俊憲(千葉大・院医); 大原関利章、高橋啓、山田仁美(東邦大・医・大橋); 三浦典子、大野尚仁(東葉大・免疫)]

#### (8) 肺血管内皮細胞の機能解析 - 好中球の凝集作用

急性肺障害(acute lung injury:ALI)と急性呼吸促進症候群(acute respiratory distress syndrome:ARDS)の初期の病態の特徴は好中球の肺への集積と好中球による肺障害である。マウス primary culture から得た血管内皮細胞を用い、in vitro で好中球との凝集による接着分子の発現を検討した。E-selectin の発現は ICAM-1、VCAM-1 と比較すると低レベルであった。また、好中球との凝集によりこれらの発現は増加した。このことにより、血管内皮細胞は炎症性サイトカインによる反応だけでなく、好中球によっても活性化され接着分子の発現が増加することが in vitro でも示唆された。

[鈴木和男、大川原明子、野津朋子、松村実美子、小林美登里; 永井厚志(東京女子医大); 長谷川明洋、中山俊憲(千葉大・院医)]

#### (9) ヒト MPO 分子上の MPO-ANCA 結合部位エピトープ解析

MPO-ANCA 結合部位エピトープは重鎖 N 末端側に位置する Ha、Hb フラグメントに特に強く反応することをこれまでに報告してきた。ヒト MPO 分子上のより精密な MPO-ANCA エピトープ部位を同定する目的でヒト MPO 分子解析を行なった。その結果、Ha、Hb フラグメント領域で、ヒト MPO 分子上に露出しているアミノ酸残基は V113、N114、E116-P123、P154、G155、N157、E180-P182、R185、N186、N215-D218 各アミノ酸であった。また、重鎖 N 末端はループを形成しており、ディスルファイド結合により安定化していることが確認された。これらエピトープ結合部位の領域では正または陰に荷電したアミノ酸が集積している場所でもあることが確認された。

[鈴木和男、富澤一夫; 鈴木倫太郎((独)農業生物資源研・超分子機能研究); 田之倉優(東大院農生科・応生化)]

### IV. バイオイメージング解析

#### (1) MPO-ANCA による腎微小血管傷害のイメージング

昨年度にひきつづき、免疫異常による腎臓血管傷害のイメージング解析を検討した。腎微小血管傷害の誘導とその血流動態を In-vivo Imaging によって観察することが可能になった。腎微小血管傷害の誘導とその血流動態の観察について検討し、anti-mMPO 投与による、血流停止、広範囲にわたる腎表面血流の悪化が観察された。in vitro の培養

系でも細胞レベルでの解析も行った。

[鈴木 和男; 松村実美子、南谷晴之(慶応大・理工)]

#### (2) Quantum Dot 標識抗体による活性化好中球表面への MPO の表出の解析

量子ドット(Quantum dot: QD)は直径4ナノメートル前後の超微粒子で、その量子サイズ効果による蛍光は高輝度かつ耐光性に優れていることが知られている。そこで、MPO 抗体を量子ドットにて標識し、活性化好中球表面への MPO の表出を解析した。また、血管炎患者好中球においては、無処理での表出が検出された。

[大川原明子、鈴木和男; 星野昭芳、山本健二(国立国際医療センター研); 猪原登志子(京都大・院医); 宇野賀津子(ルイバスツール医学研); 武曾恵理(北野病院); 三浦典子、大野尚仁(東京薬大)]

### V. サイトカイン LECT2 の解析

#### (1) *Candida albicans* 感染に対する生体防御における LECT2 の役割

これまで LECT2 遺伝子改変マウスの解析により、LECT2 は NK 細胞、NKT 細胞からのインターフェロン $\gamma$  の産生制御に関わっていることが明らかとなっている。また、これら細胞が *C. albicans* 感染に対する生体防御に関わることが報告されていることから、LECT2 トランスジェニックマウス(BALB/c 背景)を用い *C. albicans* の感染実験を行い、LECT2 の役割を調べることを試みた。その結果、LECT2 トランスジェニックマウスは *C. albicans* 感染に対し高感受性の傾向を示した。

[山越 智、金子亜希、梅山 隆、鈴木和男、新見昌一]

#### (2) マウス関節リウマチモデルにおける LECT2 の役割の解析

関節リウマチの原因は不明であるが EB ウイルスを初めとするウイルス感染あるいは細菌感染との関連が考えられている。これまで、LECT2 ノックアウトマウスを使い抗 2 型コラーゲン抗体により発症する関節炎を解析し、LECT2 が関節炎の発症を抑えていることを示してきた。今年度は LECT2 トランスジェニックマウス(BALB/c 背景)を使い同関節炎モデルを解析した。その結果、野生型マウスと発症および病態の進行に差は見られなかった。LECT2 トランスジェニックマウスの血中 LECT2 濃度は野生型マウスの 2-3 倍であり、野生型マウスの LECT2 の量ですでに関節炎の発症抑制に十分働いている可能性が示唆された。

[山越 智、大川原明子、鈴木和男]

(3) マウス脳における LECT2 の発現解析

昨年度にひきつづき、LECT2 の脳での役割を検討した。ヒト脳には、LECT2 の発現が確認されているところから、マウス脳での LECT2 発現を in situ hybridization により、発現部位を調べ、海馬付近に強く発現しているのを確認した。また、in situ と免疫組織染色により LECT2 の脳での mRNA 発現および局在を検討した。この発現と脳機能との関連については、今後解析する予定である。

[山越 智、鈴木和男；奥水洋平、大富美智子（東邦大・理）]

VI. ゲノム情報に基づく創薬と薬剤耐性に関する研究

1. ゲノム情報に基づく創薬に関する研究

(1) *Nocardia farcinica* IFM 10152 のシデロフォア nocobactin に関して

nocobactin の生合成遺伝子と推定される *nbtABCDEF*、*nfa6190* および *nfa6200* を *Streptomyces avermitilis* に導入し、nocobactin の異種発現を試みた。その結果、nocobactin 生合成の初発物質と推定されるサリチル酸の生産を確認した。しかしながら、*nbtABCDEF* のみではサリチル酸は生産されなかったことから、*nfa6190* および *nfa6200* は nocobactin の生合成に関与していることが強く示唆された。[星野泰隆、石川 淳；三上 襄（千葉大）；深井俊夫（東邦大）]

(2) *Nocardia* における遺伝子解析系の開発

大腸菌ベクター pK18 あるいは pK19 に *Mycobacterium fortuitum* のプラスミドである pAL5000 の複製領域を連結することにより、*Nocardia* 属細菌として初めての実用的なクローニングベクターである pNV18 および pNV19 を開発し、同時に、*Nocardia* 属細菌のエレクトロポレーション法による形質転換法を開発した。形質転換効率は  $10^5/\mu\text{g}$  DNA ほどであった。また、pK18mobsacB を用いて、*Nocardia* 属細菌として初めての遺伝子破壊に成功した。

[石川 淳、千葉和宏]

(3) *Nocardia farcinica* IFM 10152 のシトクロム P450 の機能解析

*N. farcinica* のゲノム中に見出された 27 個のシトクロム P450 遺伝子を大腸菌において発現させ、その基質特異性を解析したところ、Nfa33880 および Nfa53110 にテストステロンを水酸化する強い活性が見出され、創薬への応用が期待された。

[石川 淳；有澤 章（メルシャン（株））；池田治生（北里生命科学研究所）]

(4) *Nocardia farcinica* IFM 10152 の病原性の解明

*N. farcinica* IFM 10152 の病原性を解明し、ノカルジアならびに類縁細菌感染症の治療および予防のためのターゲットを明らかにする目的で、ヒト上皮系細胞である HeLa 細胞および A549 細胞、あるいはマウスマクロファージ様細胞 J774.1 細胞を用いた感染実験系の確立を行った。*N. farcinica* に近縁の *Mycobacterium tuberculosis* では、培養細胞外の菌を殺菌するためにアミカシンが用いられるが、*N. farcinica* はアミカシンに感受性であるものの、短時間処理では殺菌できなかったため、アルベカシンを用いた。今後、*N. farcinica* のこれらの培養細胞に対する接着能、細胞侵入能の詳細について解析する予定である。

[石野敬子、石川 淳]

(5) *Streptomyces griseus* IFO 13350 のゲノム塩基配列の決定

ストレプトマイシン生産菌 *S. griseus* のゲノム塩基配列の決定を全ゲノムショットガン法を用いて行い、10 個の contig からなるゲノム配列を得た。*S. griseus* の染色体は他の *Streptomyces* 属細菌と同様に線状であり、両末端に約 120kb からなる逆向き繰り返し配列の存在が明らかとなり、さらに、多くの二次代謝産物生合成遺伝子の存在が明らかとなった。

[石川 淳；大西康夫、堀之内未治（東京大学）；池田治生、山下敦士、服部正平（北里生命科学研究所）]

2. 薬剤耐性に関する研究

(1) *Nocardia farcinica* IFM 10152 の *rpoB2* 遺伝子のリファンピシン耐性への関与

IFM 10152 株のゲノム解析により見出された RNA ポリメラーゼ  $\beta$  サブユニット遺伝子のパラログである *rpoB2* 遺伝子の *N. asteroides* へのクローニングおよび *N. farcinica* における遺伝子破壊により、*rpoB2* のリファンピシン耐性への関与を明らかにした。

[石川 淳、千葉和宏]

(2) *Nocardia farcinica* IFM 10152 における monooxygenase のリファンピシン耐性への関与

*Nocardia farcinica* IFM 10152 のゲノム解析より、*Rhodococcus equi* のリファンピシン monooxygenase 遺伝子と高い相同性を有する遺伝子 *nfa35380* が見出された。この遺伝子の機能解析を行うために、*nfa35380* を大腸菌に導入した結果、リファンピシンに対する耐性が付与された。このことは、*nfa35380* のリファンピシン耐性への関与を示

している。

[星野泰隆、石川淳]

### (3) MRSAにおけるアルベカシン耐性化機構の解析

アルベカシン感受性臨床分離MRSA株である7-0株の実験室的なアルベカシン耐性化株39株について、耐性化をもたらす要因を解析したところ、3株の耐性化株に二機能酵素遺伝子の上流域における欠失が見出された。現在、これらの欠失と耐性化の関連について解析を行っている。また、7-0株の二機能酵素遺伝子および周辺領域の塩基配列(12kb)を決定した(Acc. No. AB24691)。

[石野敬子、勝又義法、伊豆田任美、石川淳]

### (4) 多剤耐性緑膿菌のアミノグリコシド耐性機構の解析

臨床から分離された多剤耐性緑膿菌において、アミノグリコシド抗生物質に対して広範囲に耐性を示す菌株のうち、ゲンタマイシンあるいはアミカシンに対するMICが32 µg/ml以上である45株について、無細胞抽出液を用いて、カナマイシン、アルベカシン、ゲンタマイシンに対するアミノグリコシド修飾酵素活性を調べたところ、顕著なリン酸化(あるいはアデニル化)活性は見られなかったが、すべての株にゲンタマイシンのアセチル化活性が見出され、そのうち数株に顕著なカナマイシンおよびアルベカシンのアセチル化活性が見出された。

[石川 淳、斉藤文子、石野敬子;山根一和、荒川宜親(細菌第二部)]

## VII. 新興・再興感染症拠点形成プログラム

### (1) ハノイにおける鳥インフルエンザの病態と治療

文部科学省(新興・再興感染症拠点形成プログラム)では、本年度4回にわたり、ベトナムを訪問し、拠点形成プログラム実施に向けて、国立バクマイ病院、熱帯病医学研究所、国立小児病院の医師・研究者との情報交換を行い、ベトナム保健省にプロトコルの提出を行った。

[鈴木和男;工藤宏一郎(国立国際医療センター)]

### (2) ハノイの国立三病院からの研修

文部科学省(新興・再興感染症拠点形成プログラム)の一環としてハノイの国立三病院から1名づつ合計三研修生(Vu Tuong Van 医師(ハノイ・バクマイ病院)、Van Dink Trang 医師(ハノイ・熱帯医学研究所)、Phung Thi Bich Thuy 研究員(ハノイ・国立小児病院)を招へいし、)のReal time PCR およびサイトカイン定量法指導にあたった。

[大川原明子、鈴木和男;亀岡洋祐(医薬基盤研);工藤宏一郎(国立国際医療センター)]

## VIII. 我が国における輸入真菌症のサーベイランス

輸入真菌症等真菌症の診断・治療法の開発と発生動向調査に関する研究

### (1) 輸入真菌症発生動向調査

コクシジオイデス症総症例数47例(2005年5例)ヒストプラズマ症46例(2005年3例)パラコクシジオイデス症18例、マルネツフェイ型ペニシリウム症2例(いずれも2005年症例なし)であった。新規のコクシジオイデス症例のうち2名は在日米国人であり、国内在住外国人にも注意する必要があると思われた。

### (2) ヒストプラズマ属菌分離の試み

ヒストプラズマ症の国内発生の可能性を調べるために、起因菌の定着が想定される全国の洞窟・風穴から採取されたコウモリ・グアノ(糞)サンプルから起因菌分離を試みたが、ヒストプラズマ属菌は検出されなかった。

### (3) *Trichosporon* 属菌の分離

グアノサンプルの菌相解析により、約80%の洞窟から*Trichosporon* を分離した。その中に7種の新種が含まれていた。

### (4) ヒストプラズマ症感染抗体検査を実施

高頻度入洞者を対象に行ったが抗ヒストプラズマ抗体は検出されなかった。入洞後の呼吸器症状既往歴のある個人に抗トリコスポロン抗体価が高い場合があり、洞窟環境中のトリコスポロンの関与が考えられた。

### (5) 輸入真菌症に対する遺伝子診断法の開発

コクシジオイデス症起因菌に特異的な遺伝子領域に対してPCR法プライマーを設計し、特異性の優れた遺伝子検出系を開発した。さらにこの検出系は*Coccidioides immitis* と*C. posadasii*を明確に区別することもできた。一方、ヒストプラズマ症起因菌についてはreal-time PCRを用いた定量系を構築し、国内剖検例および海外で分離されたculture collection由来株を検体として、ヒストプラズマ属菌の遺伝的多様性を解析した。

### (6) 抗ヒストプラズマ抗体検出法の改良

本症の検査・診断に有用なヒストプラズマ抗原を探索した。Triton-X 100 溶液にて酵母形ヒストプラズマ菌塊の抗原抽出を行ったところ、本症患者血清を用いて複数の抗原を可視化することができた。

[上原至雅、鈴木和男、新見昌一;亀井克彦(千葉大真菌医学研究センター)、菊池 賢(東京女子医大・感染対策科)、楨村浩一(帝京大真菌研究センター)、渋谷 和俊(東邦大学医学部・病院病理学研究室)、上 昌広(国立がんセンター中央病院・薬物療法部)、杉田 隆(明治薬科大学・微生物学教室)]



## 発表業績一覽

### . 誌上発表

#### 1. 欧文発表

- 1) Hanaoka N, Umeyama T, Ueno K, Ueda K, Beppu T, Fugo H, Uehara Y, and Niimi M.: A putative dual-specific protein phosphatase encoded by *YVHI* controls growth, filamentation, and virulence in *Candida albicans*. *Microbiology*, 151, 2223-2232, 2005.
- 2) Shimokawa O, Niimi M, Kikuchi K, Saito M, Kajiwara H, and Yoshida S.: Relationship between MIC and minimum sterol 14 $\alpha$ -demethylation -inhibitory concentration as a factor in evaluating activities of azoles against various fungal species. *Journal of Clinical Microbiology*, 43, 5547-5549, 2005.
- 3) Sugita T, Kikuchi K, Makimura K, Urata K, Someya T, Kamei K, Niimi M, and Uehara Y.: *Trichosporon* species isolated from guano samples obtained from bat-inhabited caves in Japan. *Applied and Environmental Microbiology*, 71, 7626-7629, 2005.
- 4) Lamping E, Tanabe K, Niimi M, Uehara Y, Monk BC, Cannon RD.: Characterization of the *Saccharomyces cerevisiae sec6-4* mutation and tools to create *S. cerevisiae* strains containing the *sec6-4* allele. *Gene*, 361, 57-66, 2005.
- 5) Igarashi, Y., Ootsu, K., Onaka, H., Fujita, T., Uehara, Y. and Furumai, T. Anicemycin, a novel antitumor substance from *Streptomyces thermoviolaceus* TP-A0648. *J. Antibiotics* 58: 322-326, 2005.
- 6) Hosoya, T. Yamamoto, Y., Uehara, Y., Hayashi, M., Komiyama, K. and Ishibashi, M. New cytotoxic bisindole alkaloids with protein tyrosine kinase inhibitory activity from a myxomycete *Lycogala epidendrum*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15: 2776-2780, 2005.
- 7) Kimura H, Katoh T, Kajimoto T, Node M, Hisaki M, Sugimoto Y, Majima T, Uehara Y, Yamori T. Modification of pyrimidine derivatives from antiviral agents to antitumor agents. *Anticancer Res.* 26: 91-97, 2006.
- 8) Masumi, A., Aizaki, H., Suzuki, T., DuHadaway, L.B., Prendergast, G.C., Komuro, K., Fukazawa, H.: Reduction of Hepatitis C virus NS5A phosphorylation through its interaction with amphiphysin II. *Biochem Biophys Res Commun.* 336, 572-578, 2005.
- 9) Fujieda, M., Suzuki, K., Sato, H., Hattori, M., Wada, N., Tsuchiya, M., Okamoto, N., Murata, T., Matsudaira, M., Shimizu, M., Ohta, K., Naruse, K., Sugihara, S. and Wakiguchi, H.: Epitope analysis of myeloperoxidase-specific antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (MPO-ANCA) in childhood onset Graves' disease treated with propylthiouracil. *Clinical Nephrology.* 63:437-445, 2005.
- 10) Fujimoto, NTS, Uezono, S., Hisanaga, S., Hukudome, K., Kobayashi, S., Suzuki, K., Hashimoto, H. and Nunoi, H.: Incidence of primary renal vasculitis in Miyazaki, Japan., *Kidney & Blood Pressure Research* , 28.190, 2005.
- 11) Kobayashi, S., Tamura, N., Ihara, T., Muso, E., Suzuki, K., Yosida, M., Nakabayashi, N., Tsuchiya, N., Korosawa, M., Inaba, Y., Fujimoto, S., Nunoi, H. and Hashimoto H.: Prevalence of microscopic polyangiitis/Wegener's granulomatosis and the ratio of MPO, PR-3-ANCA in patients with ANCA-associated vasculitis in Japan. *Kidney & Blood Pressure Research.* 28.190-191, 2005.
- 12) Suzuki, R., Tomizawa, K., Suzuki, K. and Tanokura, M.: MPO-ANCA binding site on MPO molecule estimated from epitope mapping study and molecular modeling. *Bioimages.* 12: 85-90, 2005.
- 13) Matsuki, T., Isoda, K., Horai, R., Nakajima, A., Aizawa, Y., Suzuki, K., Ohsuzu, F. and Iwakura, Y.: Involvement of TNF- $\alpha$  in the development of T cell-dependent aortitis in IL-1 receptor antagonist-deficient mice. *Circulation.* 112:1323-1331, 2005.
- 14) Suzuki, K., Yamamoto, K. and Yoshikura, H.: Focusing on Assessment of Risk to Communities in International Symposium on Infectious Agent Transmission Model Building. *Jpn J Infect Dis.* 58, S1-S2, 2005.
- 15) Yasuda, H., Yoshizawa, N. and Suzuki, K.: Modeling on social spread from immunity. *Jpn J Infect Dis*, 58, S14-S15, 2005.
- 16) Ito-Ihara, T., Ono, T., Nogaki, F., Suyama, K., Tanaka, M., Yonemoto, S., Fukatsu, A., Kita, T., Suzuki, K. and Muso, E.: Clinical Efficacy of Intravenous Immunoglobulin for Patients with MPO-ANCA-associated Rapidly Progressive Glomerulonephritis. *Nephron Clin Pract.* 102:c35-c42, 2005.
- 17) Kageyama, A., Hoshino, Y., Yazawa, K., Poonwan, N., Takeshita, N., Maki, S., and Mikami, Y. *Nocardia cyriacigeorgica* is a significant pathogen responsible for nocardiosis in Japan and Thailand. *Mycopathologia.* 160:15-19, 2005.
- 18) Agematu, H., Matsumoto, N., Fujii, Y., Kabumoto, H., Doi, S., Machida, K., Ishikawa, J., and Arisawa, A.

Hydroxylation of testosterone by bacterial cytochromes P450 using the Escherichia coli expression system. Biosci. Biotechnol. Biochem. **70**:307-311, 2006.

## 2. 和文発表

- 1) 新見昌一、田辺公一、和田俊一、山崎亜希子、上原至雅、Kyoko Niimi, Erwin Lamping, Ann R Holmes, Brian C. Monk, Richard D. Cannon: 病原真菌のABCトランスポーター —機能解析に関する最近の知見—、日本医真菌学雑誌 46, 249-260, 2005.
- 2) 上原至雅、深澤秀輔: 細胞がん化のシグナル伝達と新規リード探索、がん研究の今3、中村祐輔/稲澤譲治編、がんの診断と治療(東大出版会) pp199-208、2006.
- 3) 鈴木和男: 好中球 Myeloperoxidase、感染・炎症・免疫、35 巻 12-23、2005.
- 4) 鈴木和男: MPO-ANCA 関連血管炎のモデル動物、炎症と免疫、13 巻 473-479、2005.
- 5) 村山 研、長尾朋和、鞍馬秀輝、長谷川明洋、船津高志、南谷晴之、新井孝夫、中山俊憲、鈴木和男: 血管炎における活性化好中球の CD69 分子、Pharma Medica 23, 92-93、2005.
- 6) 鈴木和男: 感染症を抑え込め: 大規模予測モデルの実力 - 監訳、日経サイエンス 2005 年 6 月号 pp66-75、2005.
- 7) 鈴木和男: 「第一土曜特集: 「血管炎の基礎と臨床」6 . ANCA 関連血管炎における好中球の関与」医学のあゆみ、214:31-37、2005.
- 8) 鈴木和男: 血管炎と好中球 Myeloperoxidase、リウマチ科 34:549-258、2005.
- 9) 鈴木和男、長尾朋和、中山俊憲、山口正視: 真菌分子誘導の好中球活性化の微細構造解析、千葉大学 真菌医学研究センター報告 第9巻 p86、2005
- 10) 石野敬子: 薬剤耐性遺伝子. 畜産技術8月号 p35, 2005.

## . 学 会 発 表

### 1 . 国際学会

- 1) Holmes AR, Tsao S, Niimi K, Lamping E, Niimi M, Kaneko A, Monk BC, Cannon RD.: Amino acid residues critical for drug pump function in *Candida albicans*. 2005 Joint Meeting of New Zealand Microbiology Society and New Zealand Society for Biochemistry and Molecular Biology, 22-25 November, 2005, Dunedin, New Zealand
- 2) Niimi K, Maki K, Ikeda F, Holmes AR, Lamping E, Niimi M, Monk BC, Cannon RD.: Micafungin is not an efflux pump substrate. 2005 Joint Meeting of New Zealand

Microbiology Society and New Zealand Society for Biochemistry and Molecular Biology, 22-25 November, 2005, Dunedin, New Zealand

- 3) Kikuchi K, Niimi M, Totsuka K, Uchiyama T.: Reduced activity of micafungin against *Candida dubliniensis* strains isolated from blood. 45th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 15-19 December, 2005, Washington DC, USA.
- 4) Aratani, Y., Kura, F., Watanabe, H., Akagawa, H., Takano, Y., Suzuki, K., Maeda, N. and Koyama, H.: Contribution of the myeloperoxidase-dependent oxidative system to the host defense against *Cryptococcus neoformans*. 13th Gordon Research Conference, June 12 - 17, 2005, Connecticut, USA.
- 5) Suzuki, K., Murayama, K., Nagao, T., Oharaseki, T., Hasegawa, A., Ishida-Okawara, A., N. Miura, N., Watanabe, N., Handa, M., Takahashi, K., Ohno, N., Minamitani, H., Nakayama, T. and Arai, T.: Contribution of CD69 to the development of coronary arteritis induced with a vasculitis inducer *Candida albicans* water soluble fraction. 13th Gordon Research Conference, June 12 - 17, 2005, Connecticut, USA.
- 6) Ohno, N., N. Miura, N., Shinohara, H., Sankawa, H., Adachi, Y., I. Okawara, A. and Suzuki, K.: Strain dependency of CAWS-induced coronary arteritis in mice. 12th International ANCA workshop, June 15-18, 2005, Heidelberg, Germany.
- 7) Muso, E., Ito-Ihara, T., Ono, T., Imai, E., Yamagata, K., Akamatsu, A. and Suzuki, K.: Establishment of the evidence of beneficial effect of Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy on MPO-ANCA related polyangiitis combining rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) in Japan. 12th International ANCA workshop, June 15-18, 2005, Heidelberg, Germany.
- 8) Ito-Ihara, T., Uno, K., Hoshino, A., Yamamoto, K., Komiya, T., Ishida-Okawara, A., Fukatsu, A., Kita, T., Suzuki, K. and Muso, E.: Sensitive detection of myeloperoxidase expression on neutrophil of patients with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. 12th International ANCA workshop, June 15-18, 2005, Heidelberg, Germany.
- 9) Fujimoto, S., Uezono, S., Hisanaga, S., Fukudome, K., Kobayashi, S., Tamura, N., Suzuki, K., Hashimoto, H. and

- Nunoi, H.: Incidence of primary renal vasculitis in Miyazaki, Japan. 12th International ANCA workshop, June 15-18, 2005, Heidelberg, Germany.
- 10) Kobayashi, S., Tamura, N., Ihara, T., Muso, E., Suzuki, K., Yoshida, M., Nakabayashi, K., Tsuchiya, N., Kurosawa, M., Inaba, Y., Fujiimoto, S., Nunoi, H., and Hashimoto, H.: Prevalence of microscopic polyangiitis/Wegener's granulomatosis and the ratio of P-,MPO-/C-,PR-3- ANCA in ANCA-associated vasculitis in Japan. 12th International ANCA workshop, June 15-18, 2005, Heidelberg, Germany.
- 11) Ishida-Okawara, A., Nagi-Miura, N., Oharaseki, T., Ohno, N., Takahashi, K., Okamura, H., A. Ward, P. and Suzuki, K.: Neutrophil activation as in initial step with CAWS in mouse. 12th International ANCA workshop, Heidelberg, June 15-18, 2005, Germany.
- 12) Suzuki, K., Murayama, K., Nagao, T., Oharaseki, T., Hasegawa, A., Ishida-Okawara, A., N. Miura, N., Watanabe, N., Handa, M., Takahashi, K., Ohno, N., Minamitani, H., Nakayama, T. and Arai, T.: Contribution of CD69 to the development of coronary arteritis induced with a vasculitis Inducer *Candida albicans* water soluble fraction. 12th International ANCA workshop, June 15-18, 2005, Heidelberg, Germany.
- 13) Hoshino, A., Nagao, T., Murayama, K., Ishida-Okawara, A., Ito-Ihara, T., Uno, K., Muso, E., Nagi-Miura, N., Ohno, N., Naoe, S., Tokunaka, K., Yasuhara, M., Yamamoto K. and Suzuki, K.: Trace of antibody to myeloperoxidase (MPO) with nanocrystal quantum dots-labeled antibody recognizing activating neutrophils in glomerulonephritis and a vasculitis inducer CAWS-injected mice. 12th International ANCA workshop, June 15-18, 2005, Heidelberg, Germany.
- 14) Ito-Ihara, T., Uno, K., Ono, T., Fukatsu, A., Kita, T., Suzuki, K. and Muso, E.: Circulating myeloperoxidase and cytokine profiles in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. 3rd World Congress of Nephrology, June 26-30, 2005, Singapore.
- 15) Suzuki, K.: Trace of Antibody to Myeloperoxidase (MPO) with Nanocrystal Quantum Dots-Labeled Antibody Recognizing Activating Neutrophils in Glomerulonephritis and a Vasculitis Inducer *Candida albicans* Water-Soluble Glycoprotein CAWS-Injected Mice. The 10th Keihanna Conference on Molecular Biophysics (KCMB 2005): Frontiers of biomedical micro-imaging: How to elucidate key function of bio-world. July 31st (Sunday) -August 2nd, 2005, Keihanna, Kyoto.
- 16) Kura, F., Kobayashi, S., Amemura-Maekawa, J., Aratani, Y., Suzuki, K. and Watanabe, H.: Contribution of the myeloperoxidase-dependent oxidative system to the host defense against *Legionella pneumophila*. 6th International Conference on Legionella, Oct. 16-20, 2005, Chicago, USA.
- 17) Miura, N., Komai, M., Shingo, Y., Adachi, Y., Okawara, A., Oharaseki, T., Takahashi, K., Naoe, S., Suzuki, K. and Ohno, N.: Cytokine synthesis of splenic lymphocytes in murine coronary arteritis model induced by CAWS (*Candida albicans* water-soluble fraction) administration. International Cytokine Society Conference, Oct. 27-31, 2005, Soul.
- 18) Ohtomi, M., Koshimizu, Y., Yamagoe, S. and Suzuki, K.: Localization of LECT2 mRNA in mouse brain and morphological features of both neurons and astrocytes in LECT2-KO mice. 235th Annual NFS Meeting, Nov. 12-16, 2005, Washington DC.
- 19) Suzuki, K.: Pandemic Issues from a National Health Perspective in Japan . Global Pandemic Initiative Steering Meet, Nov. 14-15, 2005, New York .
- 20) Suzuki K.: Estimation of the development of rapid progressive glomerulonephritis (RPGN) by the Quantum Dots. International Symposium on Colloidal Quantum Dots for Bio-Medical Applications and Their Safety, Nov. 26, 2005, Kobe.
- 21) Suzuki, K.: Introduction and Closing Remark. The 2nd International Symposium on Transmission Models for Infectious Diseases Preparing for Pandemic Influenza, Jan. 19-20, 2005, Tokyo.
- 22) Yasuda, H. , Yoshizawa, N. and Suzuki, K.: Spread of Influenza, in Case of a Suburban Railroad of Tokyo . The 2nd International Symposium on Transmission Models for Infectious Diseases Preparing for Pandemic Influenza, Jan. 19-20, 2006, Tokyo.
- 23) Hoshino, A., Nagao, T., Fujioka, K., Ihara, T.I., Uno, K., Muso, E., Murayama, K., Okawara, A.I., Miura, N.N., Ohno, N., Naoe, S., Tokunaka, K., Yasuhara, M., Yamamoto, K. and Suzuki, K.: Trace of Antibody to Myeloperoxidase with Nanocrystal Quantum Dot-Labeled Antibody Recognizing Activating Neutrophils in Glomerulonephritis and Vasculitis Inducer *Candida*

- albicans* Water-Soluble Glycoprotein-Injected Mice ( *Candida albicans* Water-Soluble Glycoprotein-Injected ). International Society for Optical Engineering BIOS Meeting, Jan. 21-25 2006, San Jose, USA.
- 24) Suzuki, K.: MPO-ANCA in the pathogenesis of experimental renal vasculitis: MPO-ANCA stimulation of cultured glomerular endothelial cells in the MPO knock-out mouse. International Forum in Immune-diseases, Feb. 2, 2006, Sendai.
- 25) Suzuki, K.: Immunomodulatory therapy for vasculitis with synthetic IVIG based on global request . International Symposia on Therapeutic Strategy to the Best Advantage of Collaboration between Basic Research and Clinical Research, Feb. 7, 2006, Tokyo.
- 26) Fujimoto, S., Uezono, S., Hisanaga, S., Fukudome, K., Kobayashi, S., Suzuki, K., Hashimoto, H., Nunoi, H.: Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in Miyazaki Prefecture: The first population-based, retrospective epidemiological survey in Japan. International Symposia on Therapeutic Strategy to the Best Advantage of Collaboration between Basic Research and Clinical Research, Feb. 7, 2006, Tokyo.
- 27) Nozu, T., Kondo, M., Suzuki, K. and Nagai, A.: Prevalence and clinical manifestation of pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. International Symposia on Therapeutic Strategy to the Best Advantage of Collaboration between Basic Research and Clinical Research, Feb. 7, 2006, Tokyo.
- 28) Muso, E., Ihara, T.I., Uno, K., Kishida, T., Suzuki, K. and Hashimoto, H.: Clinical Trial for IVIg therapy in MPO-ANCA related microscopic polyangiitis (MPA) with rapidly progressive glomerulonephritis(RPGN). International Symposia on Therapeutic Strategy to the Best Advantage of Collaboration between Basic Research and Clinical Research, Feb. 7, 2006, Tokyo.
- 29) Takahashi, K., Oharaseki, T., Yamada, H., Miura, N.N., Ohno, N., Murayama, K., Nozu, T., Matsumura, M., Okawara, A.I., Suzuki, K., Arai, T. and Aratani, Y.: The effect of synthetic immunoglobulin (SyIG) in mice vasculitis model caused by CAWS. International Symposia on Therapeutic Strategy to the Best Advantage of Collaboration between Basic Research and Clinical Research, Feb. 7 , 2006, Tokyo.
- 30) Ohno, N., Miura, N., Ishibashi, K., Shinohara, H., Adachi, Y., Takahashi, K., Oharaseki, T., Naoe, S., Okawara, A. and Suzuki, K.: Culture condition modulates active moiety of CAWS, vasculitis inducer from *C. albicans*. International Symposia on Therapeutic Strategy to the Best Advantage of Collaboration between Basic Research and Clinical Research, Feb. 7, 2006, Tokyo.
- 31) Okawara, A.I., Miura, N.N., Oharaseki, T., Takahashi, K., Okumura, A., Tachikawa, H., Kashiwamura, S., Okamura, H., Ohno, N., Peter A. Ward and Suzuki, K.: Activation of neutrophils in the initial step of arteritis induction by CAWS . International Symposia on Therapeutic Strategy to the Best Advantage of Collaboration between Basic Research and Clinical Research, Feb. 7, 2006, Tokyo.
- 32) Ihara, T.I., Uno, K., Komiya, T., Tsujii, T., Tsukamoto, T., Kishida, T., Ono, T., Suzuki, K., Fukatsu, A., Kita, T. and Muso, E.: Circulating levels of IL-12, 23 and IL-18 in patients with MPO-ANCA-associated vasculitis. International Symposia on Therapeutic Strategy to the Best Advantage of Collaboration between Basic Research and Clinical Research, Feb. 7, 2006, Tokyo.
- 33) Ono, T., Hiasa, S., Uemura, K., Liu, N., Ihara, T.I., Tokunaka, K., Muso, E., Okawara, A.I. and Suzuki, K.: The relationship between renal lesions and lung vascular lesions in SCG/Kj mice as a model of ANCA-associated crescentic glomerulonephritis. International Symposia on Therapeutic Strategy to the Best Advantage of Collaboration between Basic Research and Clinical Research, Feb. 7, 2006, Tokyo .
- 34) Hoshino, A., Yamamoto, K. and Suzuki, K.: Usage of Quantum dots for the evaluation of vasculitis. International Symposia on Therapeutic Strategy to the Best Advantage of Collaboration between Basic Research and Clinical Research, Feb. 7, 2006, Tokyo.
- 35) Yamanishi, Y., Oiwa, H., Okazaki, T., Okawara, A.I. and Suzuki, K.: Usefulness of nMPO-ANCA in diagnosing and treating vasculitis-discrepancy between MPO-ANCA and nMPO-ANCA-. International Symposia on Therapeutic Strategy to the Best Advantage of Collaboration between Basic Research and Clinical Research, Feb. 7, 2006, Tokyo.
- 36) Suzuki, K., Yamamoto, K. and Shigematsu, M.: Simulation of infectious disease, Feb. Simulation Conference in the Imperial College of London, 13, 2006, London.
- 37) Suzuki, K., Yamamoto, K. and Shigematsu, M.: Simulation of infectious disease. Simulation Conference simulation in Health Protection Agency, Porton Down, UK, Feb. 13,

- 2006.
- 38) Suzuki, K., Yamamoto, K. and Shigematsu, M.: Simulation of infectious disease. Simulation Conference in Zoology, Oxford University, Feb. 14, 2006.
- 39) Suzuki, K.: Genes related with MPO-ANCA associated vasculitis. Seminar in vasculitis, Addenbrookes Hospital, Feb. 15, 2006, Cambridge, UK.
- 40) Suzuki, K.: Role of MPO-antibody. Department Seminar, Department of Medicine, March. 8, 2006, TUHSC-San Antonio, TX, USA.
- 41) Suzuki, K.: MPO antibody targets glomerular endothelium. Laboratory Seminar, MTF, University of Iowa, USA, March. 10, 2006, Iowa, USA.
- 42) Suzuki, K., Akita, K. and Kudo, K.: Treatment for avian flu in Hanoi-Vietnam. Hospital Conference, National Institute of Tropical Medicine, March. 15, 2006, Hanoi, Vietnam..
2. 国内学会等
- 1) 田辺公一、Kyoko Niimi、Erwin Lamping、Richard D. Cannon、Brian C. Monk、上原至雅、新見昌一：病原真菌の ABC タンパク質の作用メカニズムの解明に向けて 第 2 回真菌若手研究会 平成 17 年 9 月 30 日、千葉
- 2) 村山琮明、梅山 隆、新見昌一、梶原 将: *Candida albicans* 脂肪酸不飽和化酵素遺伝子破壊株の作製と機能解析 第 49 回日本医真菌学会総会 平成 17 年 10 月 6-7 日、幕張
- 3) ) Niimi K, Maki K, Ikeda F, Holmes AR, Lamping E, Niimi M, Monk BC, Cannon RD.: Micafungin is not an efflux pump substrate. 第 49 回日本医真菌学会総会 平成 17 年 10 月 6-7 日、幕張
- 4) 菊池 賢、杉田 隆、池田玲子、亀井克彦、楨村浩一、新見昌一、上原至雅: 我が国の洞窟探検家の抗ヒストプラズマ、抗トリコスポロン抗体価と洞窟入洞後の呼吸器症状との関連について 第 49 回日本医真菌学会総会 平成 17 年 10 月 6-7 日、幕張
- 5) 花岡 希、普後 一、新見昌一: カイコ感染実験モデルを用いた *Candida albicans* プロテインフォスファターゼ破壊株の病原性解析 第 28 回日本分子生物学会 平成 17 年 12 月 7-10 日、福岡
- 6) 田辺公一、高野幸枝、岡和田敦、上原至雅、新見昌一: 病原真菌 ABC タンパク質と機能阻害物質との相互作用部位の検討 第 79 回 細菌学会大会総会 平成 18 年 3 月 29-31 日 金沢
- 7) 村山琮明、根岸由美子、梅山 隆、金子亜希、新見昌一、生方公子、梶原 将: *Candida albicans* 脂肪酸不飽和化酵素遺伝子破壊株の作製と DNA アレイ解析 第 79 回 細菌学会大会総会平成 18 年 3 月 29-31 日 金沢
- 8) 深澤秀輔、上原至雅：プロテインキナーゼ阻害物質の探索。長浜バイオ大学、文部科学省がん特定領域研究・化学療法基盤情報支援班共催シンポジウム「ケミカルゲノミクスから抗癌剤創薬への展開」平成 17 年 11 月 4 日、長浜
- 9) 山越 智、白形正樹、橋本ゆき、村上裕子、深澤秀輔：EB ウイルス EBNA1 に結合する TAF-I 蛋白質の作用機構の解析、第 53 回日本ウイルス学会、平成 17 年 11 月 20-22 日、横浜
- 10) 荒谷康昭、倉 文明、渡辺治雄、高野幸枝、鈴木和男、小山秀機：真菌感染と好中球機能、第 78 回日本細菌学会総会シンポジウム、平成 17 年 4 月 4 日 - 5 日、東京。
- 11) 多田 壘、三浦典子、安達禎之、鈴木和男、大野尚仁： *Candida albicans* 菌体由来多糖画分と LPS (*E. coli* O9) の免疫化学・生物活性の交差反応性の解析、第 78 回日本細菌学会総会、平成 17 年 4 月 4 日 - 6 日、東京。
- 12) 西久保敏也、辰巳公平、釜本智之、坂東由香、内田優美子、西野正人、亀岡洋祐、伊東玲子、鈴木和男：Myeloperoxidase 欠損症の 1 新生児例、第 15 回日本産婦人科・新生児血液学会、平成 17 年 6 月 3 日 - 4 日、奈良市。
- 13) 鈴木和男：安全なガンマグロブリン製剤 - 血管炎治療をめざして -、第 12 回代替血液学会、平成 17 年 6 月 6 - 7 日、東京。
- 14) 輿水洋平、山越 智、鈴木和男、大富美智子：脳における LECT2 タンパクの発現解析、生体防御機能ワークショップ 2005 -第 2 回香川ガレクチンカンファレンス共催、平成 17 年 6 月 9 日 - 10 日、高松。
- 15) 原田敏江、川南裕美、三浦典子、安達禎之、鈴木和男、大野尚仁：真菌多糖による GM-CSF を介したサイトカイン産生誘導機構、生体防御機能ワークショップ 2005 -第 2 回香川ガレクチンカンファレンス共催、平成 17 年 6 月 9 日 - 10 日、高松。
- 16) 鈴木和男、村山 研、長尾朋和、大川原明子、大原関利章、高橋 啓、長谷川明洋、三浦典子、大野尚仁、渡邊直英、半田 誠、南谷晴之、野津朋子、永井厚志、新井孝夫、中山俊憲：生体防御機能ワークショップ 2005 -第 2 回香川ガレクチンカンファレンス共催、平成 17 年 6 月 9 日 - 10 日、高松。
- 17) 猪原登志子、大川原明子、劉 寧、日浅俊介、雑賀 寛、根本久一、武曾恵理、鈴木和男、北 徹、小野孝彦：

- ANCA 関連半月体形成性糸球体腎炎モデル SCG/Kj マウスにおける好中球活性化と凝固系活性化を介した半月体形成機序、第 48 回日本腎臓学会学術総会、平成 17 年 6 月 24 日、横浜。
- 18) 猪原登志子、古宮俊幸、宇野賀津子、田原佐知子、辻井知美、塚本達雄、小野孝彦、岸田綱太郎、鈴木和男、深津敦司、北 徹、武曾恵理：MPO-ANCA 関連急速系球体腎炎の血中サイトカインの動態、第 48 回日本腎臓学会学術総会、平成 17 年 6 月 24 日、横浜。
- 19) 星野昭芳、長尾朋和、村山 研、大川原明子、猪原登志子、武曾恵理、宇野賀津子、三浦典子、大野尚仁、直江史郎、徳中一寛、安原真人、山本健二、鈴木和男：血管炎発症初期の好中球活性化に関与する血中サイトカインの変動と QD 標識 MPO 抗体の in vivo トレース、第 70 回 日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、平成 17 年 7 月 20-21 日、京都。
- 20) 長尾朋和、村山 研、大川原明子、大原関利章、高橋啓、長谷川明洋、三浦典子、大野尚仁、渡邊直英、半田 誠、南谷晴之、野津朋子、永井厚志、新井孝夫、中山俊憲、鈴木和男：CD69 関与の血管炎発症に連動する 8 種サイトカインの挙動、第 70 回 日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、平成 17 年 7 月 20-21 日、京都。
- 21) 猪原登志子、宇野賀津子、古宮俊幸、辻井知美、塚本達雄、岸田綱太郎、小野孝彦、鈴木和男、深津敦司、北 徹、武曾恵理：ANCA 関連血管炎候群における IL-12 と IL-18 の動態、第 70 回 日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、平成 17 年 7 月 20-21 日、京都。
- 22) 武曾恵理、猪原登志子、古宮俊幸、宇野賀津子、岸田綱太郎、鈴木和男：シンポジウム 1 『生体防御異常が誘発する難治性疾患』難治性血管炎の発症機序と治療戦略、第 16 回日本生体防御学会学術総会、平成 17 年 8 月 4 日～8 月 6 日、東京。
- 23) 荒谷康昭、倉 文明、渡辺治雄、高野幸枝、赤川久義、鈴木和男、小山秀機：好中球の機能異常が誘発する真菌感染、第 16 回日本生体防御学会学術総会、平成 17 年 8 月 4 日～8 月 6 日、東京。
- 24) 亀岡洋祐、伊東玲子、笠間 毅、鈴木哲朗、猪原登志子、武曾恵理、鈴木和男：ミエロペルオキシダーゼ遺伝子コード領域の多型 (SNP) と炎症性疾患の重篤度との関係、第 16 回日本生体防御学会学術総会、平成 17 年 8 月 4 日～8 月 6 日、東京。
- 25) 朽津和幸、小笠原よう子、門田康弘、平岡吾朗、末須孝光、賀屋秀隆、山越 智、鈴木和男：シンポジウム 3 『生体防御の役割をになう新ファミリーNOX：植物 - 動物』植物の生体防御反応における NOX の機能と  $Ca^{2+}$ ・リン酸化・細胞周期を介した活性制御、第 16 回日本生体防御学会学術総会、平成 17 年 8 月 4 日～8 月 6 日、東京。
- 26) 倉文明、小林静史、前川純子、常 彬、荒谷康昭、鈴木和男、渡辺治雄：シンポジウム 3 『生体防御の役割をになう新ファミリーNOX：植物 - 動物』*Legionella pneumophila* に対する感染防御機構、NOX2 など、第 16 回日本生体防御学会学術総会、平成 17 年 8 月 4 日～8 月 6 日、東京。
- 27) 鈴木和男：パネルディスカッション『感染症防御 - 歴史と新しい研究アプローチに向けて』、第 16 回日本生体防御学会学術総会、平成 17 年 8 月 4 日～8 月 6 日、東京。
- 28) 大川原明子、三浦典子、大原関利章、高橋 啓、柏村信一郎、岡村春樹、大野尚仁、鈴木和男：血管炎を誘導する CAWS 投与初期のマウス好中球活性化とサイトカインの変動、第 16 回日本生体防御学会学術総会、平成 17 年 8 月 4 日～8 月 6 日、東京。
- 29) 長尾朋和、村山 研、野津朋子、大川原明子、大原関利章、高橋 啓、長谷川明洋、三浦典子、大野尚仁、渡邊直英、半田 誠、南谷晴之、永井厚志、新井孝夫、中山俊憲、鈴木和男：CD69 分子と活性化好中球による血管炎発症、第 16 回日本生体防御学会学術総会、平成 17 年 8 月 4 日～8 月 6 日、東京。
- 30) 星野昭芳、長尾朋和、村山 研、大川原明子、猪原登志子、武曾恵理、宇野賀津子、三浦典子、大野尚仁、直江史郎、徳中一寛、安原真人、山本健二、鈴木和男：量子ドット(QD)標識抗マウス MPO 抗体を用いた血管炎発症に関わる活性化好中球 MPO 分子の蛍光による検出、第 16 回日本生体防御学会学術総会、平成 17 年 8 月 4 日～8 月 6 日、東京。
- 31) 鈴木和男：シンポジウム「バイオイメージングとナノとの融合によるブレークスルー」、第 37 回化学工学会、平成 17 年 9 月 15 日～17 日、岡山市。
- 32) 猪原登志子、大川原明子、劉 寧、日浅俊介、雑賀 寛、根本久一、武曾恵理、鈴木和男、北 徹、小野孝彦：SCG/Kj マウスにおける好中球活性化と糸球体内凝固の進行、第 17 回 腎とフリーラジカル研究会、平成 17 年 9 月 17 日、岡山。
- 33) 鈴木和男：好中球自己抗体による血管炎発症機構解析とその治療、生体防御研セミナー、平成 17 年 10 月 14 日、福岡。
- 34) 荒谷康昭、倉 文明、渡辺治雄、赤川久義、高野幸枝、

## 生物活性物質部

- 鈴木和男、Nobuyo Maeda、小山秀機：ミエロペルオキシダーゼ欠損マウスのクリプトコッカス感染防御能の低下、第 11 回 MPO 研究会、平成 17 年 10 月 15～16 日、福岡。
- 35) 大野尚仁、篠原弘靖、三浦典子、石橋健一、安達禎之、大川原明子、鈴木 和男、大原関利章、高橋 啓、直江史郎：真菌由来の PAMPs、*Candida albicans* Water-soluble fraction (CAWS) の血管炎惹起能における  $\beta$  マンノース残基の影響、第 11 回 MPO 研究会、平成 17 年 10 月 15～16 日、福岡。
- 36) 亀岡洋祐、Amanda S. Persad、鈴木和男：ミエロペルオキシダーゼのリーダーペプチドに対する抗体の性状、第 11 回 MPO 研究会、平成 17 年 10 月 15～16 日、福岡。
- 37) 富澤一夫、鈴木倫太郎、田之倉優、鈴木和男：ヒト MPO 分子にける MPO-ANCA エピトープ解析、第 11 回 MPO 研究会、平成 17 年 10 月 15～16 日、福岡。
- 38) 武曾恵理、鈴木進子、岩崎由加子、辻井知美、古宮俊幸、米本智美、塚本達雄、猪原登志子、宇野賀津子、鈴木和男：MPO-ANCA 関連腎炎血管炎に合併する悪性疾患症例の解析と考察、第 11 回 MPO 研究会、平成 17 年 10 月 15～16 日、福岡。
- 39) 猪原登志子、大川原明子、劉 寧、日浅俊介、雑賀 寛、根本久一、北 徹、武曾恵理、鈴木和男、小野孝彦：ANCA 関連半月体形成性糸球体腎炎モデル SCG/Kj マウスにおける好中球 MPO 放出と凝固系活性化を介した半月体形成機序、第 11 回 MPO 研究会、平成 17 年 10 月 15～16 日、福岡。
- 40) 猪原登志子、宇野賀津子、古宮俊幸、辻井知美、塚本達雄、岸田綱太郎、小野孝彦、鈴木和男、深津敦司、北 徹、武曾恵理：ANCA 関連血管炎症候群における IL-12、IL-23 と IL-18 の動態、第 11 回 MPO 研究会、平成 17 年 10 月 15～16 日、福岡。
- 41) 太刀川仁、大川原明子、徳中一寛、相澤義房、鈴木和男：MPO-ANCA 関連半月体形成腎炎モデルマウス (SCG/Kj マウス) における Th バランスの検討、第 11 回 MPO 研究会、平成 17 年 10 月 15～16 日、福岡。
- 42) 大川原明子、三浦典子、大原関利章、高橋啓、柏村信一郎、岡村春樹、大野尚仁、鈴木和男：血管炎を誘導する CAWS 投与初期のマウス好中球活性化とサイトカインの変動、第 11 回 MPO 研究会、平成 17 年 10 月 15～16 日、福岡。
- 43) 鈴木和男、長尾朋和、村山 研、大川原明子、大原関利章、高橋 啓、長谷川明洋、三浦典子、大野尚仁、渡邊直英、半田 誠、南谷晴之、野津朋子、永井厚志、新井孝夫、中山俊憲：好中球血管炎発症にかかわる CD69 分子と活性化好中球、第 11 回 MPO 研究会、平成 17 年 10 月 15～16 日、福岡。
- 44) 松村実美子、長尾朋和、三川浩輝、村山 研、大川原明子、南谷晴之、鈴木和男：血管炎発症機構の解析：MPO-ANCA と好中球の糸球体内皮細胞への作用、第 11 回 MPO 研究会、平成 17 年 10 月 15～16 日、福岡。
- 45) 猪原登志子、宇野賀津子、古宮俊幸、辻井知美、塚本達雄、岸田綱太郎、小野孝彦、鈴木和男、深津敦司、北 徹、武曾恵理：ANCA 関連血管炎症候群における IL-12、IL-23 と IL-18 の動態、第 11 回 MPO 研究会、平成 17 年 10 月 15～16 日、福岡。
- 46) 鈴木和男、星野昭芳、長尾朋和、猪原登志子、宇野賀津子、徳中一寛、大川原明子、三浦典子、大野尚仁：Q ドットによる進行性糸球体腎炎の評価、第 11 回 MPO 研究会、平成 17 年 10 月 15～16 日、福岡。
- 47) 松村実美子、長尾朋和、三川浩輝、村山 研、大川原明子、南谷晴之、鈴木和男：血管炎発症機構の解析：MPO-ANCA と好中球の糸球体内皮細胞への作用、第 14 回日本バイオイメージング学会、平成 17 年 10 月 26 - 28 日、東京。
- 48) 富澤一夫、鈴木倫太郎、田之倉優、鈴木和男：ヒト MPO 分子における MPO-ANCA エピトープ解析、第 14 回日本バイオイメージング学会、平成 17 年 10 月 26 - 28 日、東京。
- 49) 鈴木和男：好中球自己抗体 MPO - ANCA の抗原性と病態、第 33 回臨床免疫学会、平成 17 年 10 月 28—30 日、京都。
- 50) 鈴木和男：血管炎発症機構における CD69 分子を介する好中球・血小板相互反応、第 28 回日本血栓止血学会、平成 17 年 11 月 23 - 25 日、福岡。
- 51) 飛田俊介、三浦典子、安達禎之、鈴木和男、中山俊憲、大野 尚仁： $\beta$  グルカンを用いたコラーゲン誘発関節炎モデルにおける CD69 の発現解析、第 28 回分子生物学会、平成 17 年 12 月 8 - 10 日、福岡。
- 52) 亀岡洋祐、笠間 毅、鈴木哲朗、猪原登志子、武曾恵理、橋本雄之、鈴木和男：ミエロペルオキシダーゼのリーダーペプチドの細胞内局在、第 28 回分子生物学会、平成 17 年 12 月 8 - 10 日、福岡。
- 53) 松村実美子、長尾朋和、三川浩輝、村山 研、大川原明子、南谷晴之、鈴木和男：血管炎発症機構の解析：MPO-ANCA と好中球の糸球体内皮細胞への作用、第 28 回分子生物学会、平成 17 年 12 月 8 - 10 日、福岡。
- 54) 野津朋子、松村実美子、大川原明子、長谷川明洋、中山俊憲、永井厚志、鈴木和男：活性化好中球関与の肺

## 生物活性物質部

- 血管内皮細胞の機能解析、第 28 回分子生物学会、平成 17 年 12 月 8 - 10 日、福岡
- 55) 富澤一夫、鈴木倫太郎、田之倉優、鈴木和男：ヒト MPO 分子上の MPO-ANCA 結合部位エピトープ解析、第 28 回分子生物学会、平成 17 年 12 月 8 - 10 日、福岡
- 56) 梶尾朋和、大原関利章、長谷川明洋、大川原明子、三浦典子、野津朋子、高橋啓、大野尚仁、南谷晴之、新井孝夫、中山俊憲、鈴木和男：CD69 contributes to the development of vasculitis、第 35 回免疫学会、平成 17 年 12 月 13 - 15 日、横浜。
- 57) 大川原明子、三浦典子、大原関利章、高橋 啓、大野尚仁、鈴木和男：血管炎を誘導する CAWS 投与初期のマウス好中球活性化、第 35 回免疫学会、平成 17 年 12 月 13 - 15 日、横浜。
- 58) 鈴木和男、星野昭芳、長尾朋和、猪原登志子、宇野賀津子、徳中一寛、大川原明子、三浦典子、大野尚仁：血管炎発症初期の好中球活性化に関する血中サイトカインの変動と QD 標識 MPO 抗体の in vivo トレース、第 35 回免疫学会、平成 17 年 12 月 13 - 15 日、横浜。
- 59) 大野尚仁、三浦典子、石橋健一、安達禎之、高橋 啓、大原関利章、直江史郎、大川原明子、鈴木和男：*Candida albicans* 由来の血管炎惹起物質 CAWS の活性部位の解析、第 35 回免疫学会、平成 17 年 12 月 13 - 15 日、横浜。
- 60) 鈴木和男：公開シンポジウム - 人工血液をつくる(6) 「安全な人工ガンマグロブリン製剤の開発の現状 - 血管炎治療をめざして」、平成 18 年 2 月 11 日、東京。
- 61) 鈴木和男：ベトナムにおける高病原性インフルエンザの発生状況と生体防御機構の関与とその対策、千葉県危機対策講演会、平成 18 年 3 月 23 日、千葉。
- 62) 鈴木和男：超臨界ハイブリ量子ドットを使った DDS、イメージングと治療法、科学技術連携施策群ワークショップ「ナノバイオロジー」、平成 18 年 3 月 29 日、東京。
- 63) 星野泰隆、矢沢勝清、深井俊夫、三上 襄、石川 淳：病原性放線菌 *Nocardia farcinica* の生産するシデロフォアについて、平成 17 年 4 月 4-6 日、第 78 回日本細菌学会総会、東京
- 64) 石川 淳：放線菌ゲノム解析から見える環境適応、平成 17 年 8 月 26-29 日、第 7 回日本進化学会、仙台
- 65) 向井 啓、松本優子、武田健二郎、矢沢勝清、深井俊夫、星野泰隆、石川 淳、三上 襄：*Nocardia transvalensis* の生産するサリチル酸構造を有する新規抗微生物活性化化合物とその生産に関する遺伝子、第 20 回日本放線菌学会大会、平成 17 年 9 月 7-8 日、富山
- 放線菌学会大会、平成 17 年 9 月 7-8 日、富山
- 66) 石川 淳、千葉和宏、栗田晴代、武田健二郎：RNA ポリメラーゼ  $\beta$  サブユニット遺伝子の重複による *Nocardia* のリファンピシン耐性、第三回薬剤耐性菌研究会、平成 17 年 11 月 25-26 日、群馬
- 67) 千葉和宏、石野敬子、星野泰隆、佐藤浩之、石川 淳：*Nocardia* における宿主・ベクター系の開発、文部省科学研究費補助金・特定領域研究「統合ゲノム」主催、第 8 回ワークショップ「微生物ゲノム研究のフロンティア」、平成 18 年 3 月 3-4 日、木更津